

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Beovu 120 mg/ml solution injectable en seringue préremplie
Beovu 120 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution injectable contient 120 mg de brolocizumab*.

* Brolocizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé à simple chaîne Fv (scFv) produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Beovu 120 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 19,8 mg de brolocizumab dans 0,165 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de brolocizumab.

Beovu 120 mg/ml solution injectable

Chaque flacon contient 27,6 mg de brolocizumab dans 0,23 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de brolocizumab.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse, limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune-brun.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Beovu est indiqué chez l'adulte dans le traitement de

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1),
- la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Beovu doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Posologie

DMLA néovasculaire

La dose recommandée de brolocizumab est de 6 mg (0,05 ml de solution) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuellement) pour les 3 premières doses. Ensuite, le médecin peut individualiser les intervalles de traitement selon l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Une évaluation de l'activité de la maladie est suggérée 16 semaines (4 mois) après le début du traitement. Chez les patients sans activité de la maladie, un traitement toutes les 12 semaines (3 mois) doit être envisagé. Chez les patients présentant une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) doit être considéré (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Si les critères visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Beovu doit être arrêté.

OMD

La dose recommandée de brolocizumab est de 6 mg (0,05 ml de solution) administrée par injection intravitréenne toutes les 6 semaines pour les 5 premières doses. Ensuite, le médecin peut individualiser les intervalles de traitement selon l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Chez les patients sans activité de la maladie, un traitement toutes les 12 semaines (3 mois) doit être envisagé. Chez les patients présentant une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) doit être considéré.

Si les critères visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Beovu doit être arrêté.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Brolocizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de brolocizumab chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Beovu est réservé à la voie intravitréenne uniquement.

La solution pour injection doit être contrôlée visuellement avant l'administration (voir rubrique 6.6).

La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent), et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire) par mesure de précaution. Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.3). Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection.

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 ml peut alors être injecté lentement ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés pour une éventuelle élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut consister à réaliser une vérification de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie. En cas de nécessité, l'équipement stérile permettant de réaliser une paracentèse doit être disponible.

Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être avisés sur le fait qu'ils doivent rapporter sans délai tout symptôme évoquant une endophtalmie (par exemple en cas de douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).

Seringue préremplie

La seringue préremplie est à usage unique. Chaque seringue préremplie doit être utilisée pour le traitement d'un seul œil uniquement.

Le volume contenu dans la seringue préremplie (0,165 ml) étant supérieur à la dose recommandée (0,05 ml), une partie du volume contenu dans la seringue préremplie doit être éliminée avant l'administration.

L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage. Pour expulser les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, le piston doit être poussé délicatement jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose de 0,05 ml (équivalent à 50 µl, soit 6 mg de brolocizumab).

Flacon

Le flacon est à usage unique. Chaque flacon doit être utilisé pour le traitement d'un seul œil uniquement.

Le volume contenu dans le flacon (0,23 ml) étant plus important que la dose recommandée (0,05 ml), une partie du volume contenu dans le flacon doit être éliminée avant l'administration.

L'injection du volume total du flacon peut entraîner un surdosage. Pour expulser les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, l'air doit être délicatement expulsé de la seringue et la dose doit être ajustée au le trait de dose de 0,05 ml (équivalent à 50 µl, soit 6 mg de brolocizumab).

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

Patients présentant une inflammation intraoculaire active.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Endophtalmie, inflammation intraoculaire, cataracte traumatique, décollement de la rétine, déchirure rétinienne, vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne

Les injections intravitréennes, y compris celles de Beovu, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des cataractes traumatiques, des décollements de la rétine et des déchirures rétiniennes (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de Beovu.

Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

Inflammation intraoculaire, incluant vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne

Des cas d'inflammations intraoculaires, incluant des vascularites rétiniennes et/ou des occlusions vasculaires rétiniennes, ont été rapportées avec l'utilisation de Beovu (voir rubriques 4.3 et 4.8). Un nombre plus élevé d'inflammations intraoculaires a été observé parmi les patients ayant développé des anticorps anti-brolucizumab pendant le traitement. Après investigation, les vascularites rétiniennes et/ou les occlusions vasculaires rétiniennes se sont révélées être des événements à médiation immunitaire. Une inflammation intraoculaire, incluant vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne, peut survenir suite à la première injection intravitréenne et à tout moment durant le traitement. Ces événements ont été plus fréquemment observés au début du traitement.

Sur la base des études cliniques, ces événements ont été plus fréquents chez les femmes traitées par Beovu que chez les hommes (5,3% de femmes contre 3,2% d'hommes dans HAWK et HARRIER) et dans la population japonaise.

Chez les patients présentant ces événements, le traitement par Beovu doit être interrompu et les événements doivent être pris en charge immédiatement. Les patients traités par Beovu ayant des antécédents d'inflammation intraoculaire et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne (au cours des 12 mois avant la première injection de Beovu) doivent être attentivement surveillés, car ils sont plus à risque de développer une vascularite rétinienne et/ou une occlusion vasculaire rétinienne.

L'intervalle entre deux doses de Beovu durant la phase d'entretien ne doit pas être inférieur à 8 semaines, étant donné qu'une incidence plus élevée d'inflammation intraoculaire (incluant vascularite rétinienne) et d'occlusion vasculaire rétinienne a été rapportée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ayant reçu Beovu en dose d'entretien toutes les 4 semaines dans une étude clinique, par rapport aux patients ayant reçu Beovu en dose d'entretien toutes les 8 ou 12 semaines dans les études cliniques pivots de phase III.

Elévations de la pression intraoculaire

Des élévations transitoires de la pression intraoculaire ont été observées dans les 30 minutes suivant l'injection intravitréenne avec les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), incluant brolocizumab (voir rubrique 4.8). Une précaution particulière est nécessaire chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Beovu si la pression intraoculaire est ≥ 30 mmHg). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Traitement bilatéral

La sécurité et l'efficacité de brolocizumab administré dans les deux yeux simultanément n'ont pas été étudiées.

Immunogénicité

Brolocizumab étant une protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avertis d'informer leur médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur oculaire ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision floue ou diminuée, un nombre augmenté de petites particules dans leur champ visuel, ou une sensibilité accrue à la lumière (voir rubrique 4.8).

Utilisation simultanée d'autres médicaments anti-VEGF

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de Beovu en association avec d'autres médicaments anti-VEGF dans le même œil. Brolocizumab ne doit pas être administré simultanément avec d'autres médicaments anti-VEGF (par voie systémique ou oculaire).

Interruption du traitement

Au cours du traitement par un anti-VEGF par voie intravitréenne, le traitement doit être interrompu et ne doit pas être repris avant la prochaine injection prévue dans les cas suivants :

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- déchirure rétinienne ;
- hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ;
- chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien

Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la DMLA néovasculaire par un agent anti-VEGF incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement par le brolocizumab chez des patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Décollement rhégmato-gène de la rétine ou trous maculaires

Le traitement doit être interrompu chez les sujets présentant un décollement rhégmato-gène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.

Effets systémiques après utilisation intravitréenne

Des effets indésirables systémiques, incluant des hémorragies non-oculaires et des événements artériels thromboemboliques, ont été rapportés après l'injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF et il existe un risque théorique que ces effets soient liés à l'inhibition du VEGF. Les données de sécurité de ce traitement sont limitées chez les patients présentant une DMLA et chez ceux présentant un OMD et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois. Des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Populations avec des données limitées

L'expérience du traitement par Beovu chez les patients diabétiques présentant une HbA1c supérieure à 10% ou une rétinopathie diabétique proliférante est limitée. De plus, il n'existe pas d'expérience de traitement par Beovu chez les patients diabétiques présentant une hypertension non contrôlée. Ce manque d'information doit être pris en compte par le médecin lors du traitement de ces patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par brolucizumab et pendant au moins un mois après la dernière injection en cas d'arrêt de traitement par brolucizumab.

Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation du brolucizumab chez la femme enceinte. Une étude effectuée chez des singes cynomolgus gravides n'a pas montré d'effets nocifs en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction. Les études effectuées chez l'animal restent insuffisantes en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Bien que l'exposition systémique après une administration oculaire soit très faible en raison de son mécanisme d'action, il existe un risque potentiel pour le développement embryofœtal. Par conséquent, brolucizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le brolucizumab est excrété dans le lait maternel. Dans une étude de toxicité sur la reproduction, brolucizumab n'a pas été détecté dans le lait maternel ni dans le sérum infantile de singes cynomolgus (voir rubrique 5.3). Cependant, un risque pour le nouveau-né ou l'enfant allaité ne peut être exclu. Brolucizumab n'est pas recommandé pendant l'allaitement et l'allaitement ne doit pas démarrer durant le mois suivant la dernière injection en cas d'arrêt de traitement par brolucizumab. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou de s'abstenir du traitement par brolucizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude sur la reproduction ou la fertilité n'a été conduite. L'inhibition du VEGF semble affecter le développement folliculaire, la fonction du corps jaune et la fertilité. Compte tenu du mécanisme d'action des inhibiteurs du VEGF, il existe un risque potentiel pour la reproduction chez la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Beovu a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines du fait de la possible survenue de troubles visuels temporaires après une injection intravitréenne et après l'examen oculaire associé. Les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

DMLA néovasculaire

Pour la DMLA néovasculaire, la population pour l'analyse de la tolérance était constituée d'un total de 1088 patients traités par brolucizumab dans deux études de phase III. Parmi eux, 730 patients ont été traités avec la dose recommandée de 6 mg.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : baisse d'acuité visuelle (7,3%), cataracte (7,0%), hémorragie conjonctivale (6,3%) et corps flottants vitréens (5,1%).

Les effets indésirables les plus graves ont été : cécité (0,8%), endophtalmie (0,7%), occlusion artérielle rétinienne (0,8%) et décollement rétinien (0,7%).

OMD

Pour l'OMD, la population pour l'analyse de la tolérance était constituée d'un total de 558 patients traités par brolucizumab dans deux études de phase III. Parmi eux, 368 patients ont été traités avec la dose recommandée de 6 mg.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hémorragie conjonctivale (5,7%).

Les effets indésirables les plus graves ont été : occlusion artérielle rétinienne (0,5%) et endophtalmie (0,3%).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés après l'administration de Beovu dans les études cliniques sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous.

Les effets indésirables (Tableau 1) sont listés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence et faisant figurer les réactions les plus fréquentes en premier. Les catégories de fréquence pour chaque effet indésirable utilisent la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques et après mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité (incluant urticaire, rash, prurit, érythème)	Fréquent
Affections oculaires	
Baisse d'acuité visuelle	Fréquent
Hémorragie rétinienne	Fréquent
Uvéite	Fréquent
Iritis	Fréquent
Décollement du vitré	Fréquent
Déchirure rétinienne	Fréquent
Cataracte	Fréquent
Hémorragie conjonctivale	Fréquent
Corps flottants vitréens	Fréquent
Douleur oculaire	Fréquent
Augmentation de la pression intraoculaire	Fréquent
Conjonctivite	Fréquent
Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien	Fréquent
Vision trouble	Fréquent
Abrasion de la cornée	Fréquent
Kératite ponctuée	Fréquent
Cécité	Peu fréquent
Endophtalmie	Peu fréquent
Décollement de la rétine	Peu fréquent
Hyperhémie conjonctivale	Peu fréquent
Sécrétion lacrymale accrue	Peu fréquent
Sensation anormale dans l'œil	Peu fréquent
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	Peu fréquent
Inflammation du vitré	Peu fréquent
Inflammation de la chambre antérieure	Peu fréquent
Iridocyclite	Peu fréquent
Effet Tyndall dans la chambre antérieure	Peu fréquent
Œdème de la cornée	Peu fréquent
Hémorragie vitréenne	Peu fréquent
Occlusion vasculaire rétinienne	Peu fréquent
Vascularite rétinienne	Peu fréquent

Description des effets indésirables sélectionnés

Immunogenicité

Il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par Beovu.

DMLA néovasculaire

Après un traitement par Beovu de 88 semaines, des anticorps anti-brolucizumab apparus en cours de traitement ont été détectés chez 23-25% des patients.

OMD

Après un traitement par Beovu de 52 semaines, des anticorps anti-brolucizumab apparus en cours de traitement ont été détectés chez 12-18% des patients.

Parmi les patients DMLA et OMD présentant ces anticorps, un nombre accru d'inflammations intraoculaires a été observé. Après investigation, les vascularites rétinienne et/ou les occlusions vasculaires rétinienne, typiquement en présence d'inflammation intraoculaire, se sont avérées être des événements indésirables à médiation immunitaire liés à l'exposition à Beovu (voir rubrique 4.4). Aucun impact sur l'efficacité clinique n'a été associé aux anticorps anti-brolucizumab.

Effets indésirables liés à la classe de produits

Il existe un risque théorique d'événements artériels thromboemboliques, incluant accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde, après l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Des événements artériels thromboemboliques ont été observés avec une incidence faible dans les études cliniques avec brolucizumab chez les patients présentant une DMLA et chez les patients présentant un OMD. Il n'y a pas eu de différences notables entre les groupes traités par brolucizumab et le comparateur.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage par injection d'un volume plus important que recommandé peut entraîner une augmentation de la pression intraoculaire. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et un traitement adéquat doit être initié, si cela est jugé nécessaire par le médecin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments ophtalmologiques, médicaments contre la néovascularisation, Code ATC : S01LA06

Mécanisme d'action

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé à simple chaîne Fv (scFv) avec un poids moléculaire d'environ 26 kDa.

Une surexpression de la voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A) est associée à une angiogenèse oculaire et à un œdème rétinien pathologiques. Le brolucizumab se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (p.ex. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. En inhibant la liaison du VEGF-A à ses récepteurs, le brolucizumab supprime la prolifération des cellules endothéliales et, par conséquent, réduit la néovascularisation ainsi que la perméabilité vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

DMLA néovasculaire

Dans les études HAWK et HARRIER, les critères anatomiques liés aux fuites de sang et de liquide caractérisant la néovascularisation choroïdienne (NVC) font partie de l'évaluation de l'activité de la maladie guidant les décisions de traitement. La réduction de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) et la diminution de la présence de fluide intra-rétinien/sous-rétinien (FIR/FSR) ou de fluide sous l'épithélium pigmentaire rétinien (sous-EP) ont été observés chez les patients traités par Beovu dès 4 semaines après l'initiation du traitement et jusqu'à la semaine 48 et la semaine 96.

A la semaine 16, la réduction de l'ECR était statistiquement significative avec Beovu par rapport à aflibercept dans les deux études (HAWK : -161 vs. -134 microns; HARRIER : -174 vs. -134 microns). Cette diminution de l'ECR par rapport aux valeurs à l'inclusion était également statistiquement significative à la semaine 48 (HAWK : -173 vs. -144 microns; HARRIER : -194 vs. -144 microns), et maintenue jusqu'à la fin de chaque étude à la semaine 96 (HAWK : -175 vs. -149 microns; HARRIER : -198 vs. -155 microns).

A la semaine 16, la différence entre les pourcentages de patients présentant du fluide FIR et/ou FSR était statistiquement significative avec Beovu par rapport à aflibercept dans les deux études (HAWK : 34% vs. 52% ; HARRIER : 29% vs. 45%). Cette différence était également statistiquement significative à la semaine 48 (HAWK : 31% vs. 45% ; HARRIER : 26% vs. 44%), et maintenue jusqu'à la fin de chaque étude à la semaine 96 (HAWK : 24% vs. 37% ; HARRIER : 24% vs. 39%).

A la semaine 16, la différence entre les pourcentages de patients présentant du fluide sous-EP était statistiquement significative avec Beovu par rapport à aflibercept dans les deux études (HAWK : 19% vs. 27% ; HARRIER : 16% vs. 24%). Cette différence était également statistiquement significative à la semaine 48 (HAWK : 14% vs. 22% ; HARRIER : 13% vs. 22%), et maintenue jusqu'à la fin de chaque étude à la semaine 96 (HAWK : 11% vs. 15% ; HARRIER : 17% vs. 22%).

Dans ces études, pour les patients traités par Beovu, des réductions de la taille des lésions liées à une NVC ont été observées dès 12 semaines, puis aux semaines 48 et 96 après l'initiation du traitement.

OMD

Dans les études KESTREL et KITE, les critères anatomiques font partie de l'évaluation de l'activité de la maladie guidant les décisions de traitement. La réduction de l'ECR et la diminution de la présence de fluides FIR/FSR ont été observées chez les patients traités par Beovu dès 4 semaines après l'initiation du traitement et jusqu'à la semaine 52.

Efficacité et sécurité cliniques

DMLA néovasculaire

L'efficacité et la sécurité de Beovu ont été évaluées dans deux études randomisées de Phase III, multicentriques, en double insu, contrôlées (HAWK et HARRIER), chez des patients atteints de DMLA néovasculaire (humide). Un total de 1817 patients ont été traités dans ces études d'une durée de 2 ans (1088 traités par Beovu et 729 traités par le comparateur aflibercept). Les patients étaient âgés de 50 à 97 ans, avec un âge moyen de 76 ans.

Dans les deux études, après les trois premières doses mensuelles (semaines 0, 4 et 8), les patients sous brolocizumab ont été traités toutes les 12 semaines, avec la possibilité d'ajuster l'intervalle de traitement toutes les 8 semaines selon l'activité de la maladie. L'activité de la maladie était évaluée par le médecin durant le premier intervalle de traitement de 12 semaines (aux semaines 16 et 20), puis à chaque visite de traitement, programmée toutes les 12 semaines. Les patients ayant présenté une activité de la maladie (par exemple une baisse d'acuité visuelle, une augmentation de l'ECR et/ou la présence de FIR/FSR ou de fluide sous-EP) à l'une de ces visites ont été ajustés à un intervalle de traitement de 8 semaines. Le comparateur aflibercept a été administré toutes les 8 semaines après les 3 premières doses mensuelles.

Résultats

Le critère principal d'efficacité des études était la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 48 semaines par rapport à l'inclusion, mesurée par le score ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study), avec pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de Beovu par rapport à aflibercept. Dans les deux études, Beovu (administré toutes les 12 semaines ou toutes les 8 semaines) a démontré une non-infériorité en termes d'efficacité par rapport à l'aflibercept 2 mg (administré toutes les 8 semaines). Les gains d'acuité visuelle observés la première année se sont maintenus durant la deuxième année.

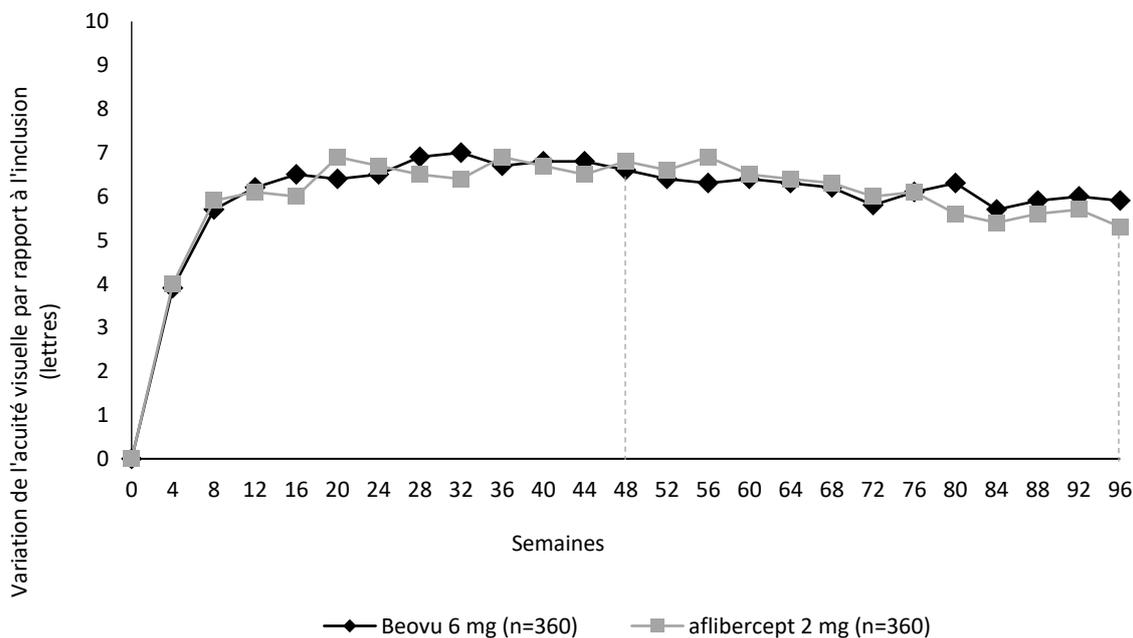
Les résultats détaillés des deux études sont décrits dans le Tableau 2 et dans la Figure 1 ci-dessous.

Tableau 2 Résultats d'acuité visuelle aux semaines 48 et 96 dans les études de Phase III HAWK et HARRIER

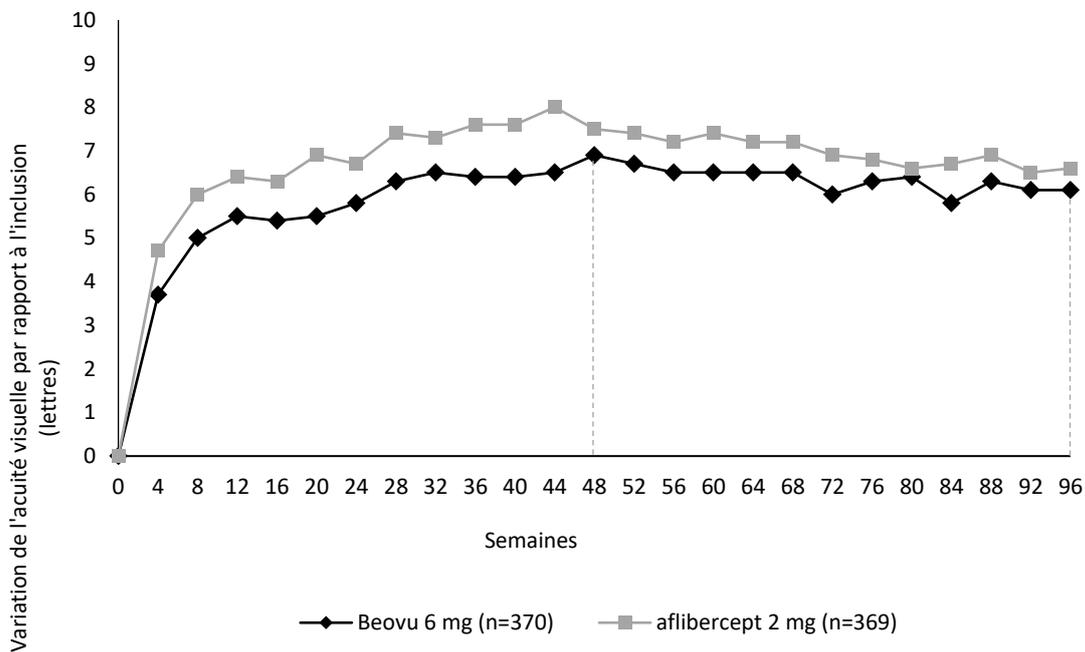
Critère d'efficacité	Semaine	HAWK			HARRIER		
		Beovu (n=360)	Aflibercept 2 mg (n=360)	Différence (IC 95%) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=370)	Aflibercept 2 mg (n=369)	Différence (IC 95%) brolucizumab – aflibercept
Variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion (mesurée par le score ETDRS)	48	6,6 (SE=0,71)	6,8 (SE=0,71)	-0,2 (-2,1 ; 1,8) p < 0,0001 ^{a)}	6,9 (SE=0,61)	7,6 (SE=0,61)	-0,7 (-2,4 ; 1,0) p < 0,0001 ^{a)}
	36 – 48 ^{b)}	6,7 (SE=0,68)	6,7 (SE=0,68)	0,0 (-1,9 ; 1,9) p < 0,0001 ^{a)}	6,5 (SE=0,58)	7,7 (SE=0,58)	-1,2 (-2,8 ; 0,4) p=0,0003 ^{a)}
	96	5,9 (SE=0,78)	5,3 (SE=0,78)	0,5 (-1,6 ; 2,7)	6,1 (SE=0,73)	6,6 (SE=0,73)	-0,4 (-2,5 ; 1,6)
Proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres (%)	48	33,6	25,4	8,2 (2,2 ; 15,0)	29,3	29,9	-0,6 (-7,1 ; 5,8)
	96	34,2	27,0	7,2 (1,4 ; 13,8)	29,1	31,5	-2,4 (-8,8 ; 4,1)
Proportion de patients ayant perdu de l'acuité visuelle (%) (≥ 15 lettres perdues)	48	6,4	5,5	0,9 (-2,7 ; 4,3)	3,8	4,8	-1,0 (-3,9 ; 2,2)
	96	8,1	7,4	0,7 (-3,6 ; 4,6)	7,1	7,5	-0,4 (-3,8 ; 3,3)
MAVC: meilleure acuité visuelle corrigée ; les données manquantes ont été imputées par la méthode de la dernière observation rapportée (LOCF) ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study SE: écart type ^{a)} la p-value correspond à l'hypothèse de non-infériorité avec une marge de non-infériorité de 4,0 lettres. ^{b)} Critère secondaire clé, prenant en compte la différence du délai entre les traitements de Beovu et d'aflibercept.							

Figure 1 Variation moyenne de l'acuité visuelle à la semaine 96 par rapport à l'inclusion dans les études HAWK et HARRIER

HAWK



HARRIER



Dans les études HAWK et HARRIER, les gains d'acuité visuelle à la semaine 48 ont été atteints avec respectivement 56% et 51% des patients du bras Beovu traités toutes les 12 semaines. De même, les gains d'acuité visuelle à la semaine 96 ont été atteints avec respectivement 45% et 39% des patients du bras Beovu 6 mg traités toutes les 12 semaines. Parmi les patients pouvant être maintenus dans un régime d'administration toutes les 12 semaines à l'issue du premier cycle de traitement, respectivement 85% et 82% ont été maintenus dans un régime d'administration toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 48. Parmi ces patients traités toutes les 12 semaines à la semaine 48, respectivement 82% et 75% d'entre eux ont été maintenus dans un régime d'administration toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 96.

Les effets du traitement dans les sous-groupes évalués (tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'acuité visuelle initiale, l'épaisseur centrale de la rétine initiale, le type de lésion, la taille initiale de la lésion, la présence initiale des différents fluides) dans chaque étude étaient généralement cohérents avec les résultats obtenus sur l'ensemble des patients de l'étude.

L'activité de la maladie était évaluée selon la variation de l'acuité visuelle et/ou les critères anatomiques, incluant l'ECR et/ou la présence de fluide FIR/FSR ou de fluide sous-EP. L'activité de la maladie était évaluée tout au long des études. Aux semaines 48 et 96, les critères anatomiques évalués dans l'activité de la maladie étaient améliorés avec Beovu par rapport à aflibercept (voir « Effets pharmacodynamiques »).

La différence entre les pourcentages de patients présentant une activité de la maladie à la semaine 16 était statistiquement significative avec Beovu par rapport à aflibercept (24% vs. 35% dans l'étude HAWK, $p=0,0013$; 23% vs. 32% dans l'étude HARRIER).

Dans les deux études, des améliorations cliniquement significatives par rapport aux valeurs à l'inclusion ont été observées avec Beovu sur le critère d'évaluation secondaire d'efficacité mesuré par le questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25). L'amplitude de ces améliorations était similaire à celle observée dans les études publiées, correspondant à un gain de 15 lettres de la MAVC. Les bénéfices rapportés par les patients se sont maintenus la deuxième année.

Aucune différence cliniquement significative n'a été trouvée à la semaine 48 entre Beovu et aflibercept sur les changements du score total du VFQ 25 du NEI par rapport aux valeurs à l'inclusion, ni sur les sous-groupes (vision générale, douleur oculaire, activités sollicitant la vision de près et la vision de loin, altération de la vie sociale, santé mentale, limitations dans leur quotidien, dépendance, conduite automobile, vision des couleurs et vision périphérique).

OMD

L'efficacité et la sécurité de Beovu ont été évaluées dans deux études randomisées de Phase III, multicentriques, en double insu, contrôlées (KESTREL et KITE), chez des patients atteints de baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique. Un total de 926 patients ont été traités dans ces études durant un an (558 traités par Beovu et 368 traités par aflibercept 2 mg). Les patients étaient âgés de 23 à 87 ans, avec un âge moyen de 63 ans.

Dans les deux études, après les cinq premières doses (semaines 0, 6, 12, 18 et 24), les patients sous brolocizumab ont été traités toutes les 12 semaines, avec la possibilité d'ajuster l'intervalle de traitement toutes les 8 semaines selon l'activité de la maladie. L'activité de la maladie était évaluée par le médecin durant le premier intervalle de traitement de 12 semaines (aux semaines 32 et 36), puis à chaque visite de traitement programmée. Les patients ayant présenté une activité de la maladie (par exemple une baisse d'acuité visuelle, une augmentation de l'ECR) à l'une de ces visites ont été ajustés à un intervalle de traitement de 8 semaines. Le comparateur aflibercept a été administré toutes les 8 semaines après les 5 premières doses mensuelles.

Résultats

Le critère principal d'efficacité des études était la variation de la MAVC à 52 semaines par rapport à l'inclusion, mesurée par le score ETDRS, avec pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de Beovu par rapport à aflibercept 2 mg. Dans les deux études, Beovu (administré toutes les 12 semaines ou toutes les 8 semaines) a démontré une non-infériorité en termes d'efficacité par rapport à aflibercept 2 mg (administré toutes les 8 semaines).

Les résultats de KESTREL et KITE ont également démontré la non-infériorité de Beovu par rapport à aflibercept 2 mg sur le principal critère secondaire (variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion au cours de la période de la semaine 40 à la semaine 52).

Les résultats détaillés des deux études sont décrits dans le Tableau 3 et dans la Figure 2 ci-dessous.

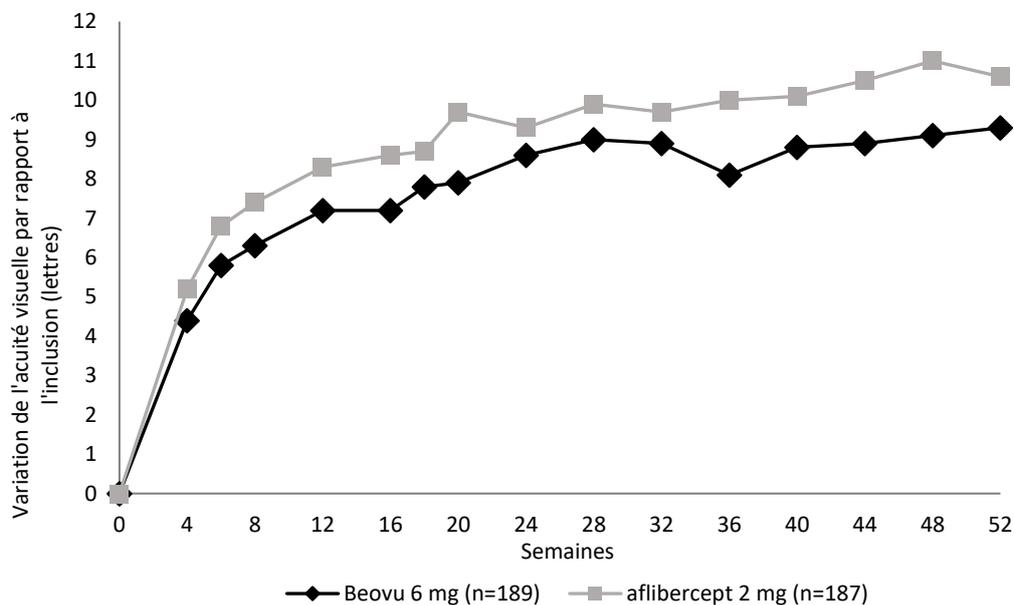
Tableau 3 Résultats d'acuité visuelle à la semaine 52 dans les études de Phase III KESTREL et KITE

Critère d'efficacité	Semaine	KESTREL			KITE		
		Beovu (n=189)	Aflibercept 2 mg (n=187)	Différence (IC 95%) brolocizumab – aflibercept	Beovu (n=179)	Aflibercept 2 mg (n=181)	Différence (IC 95%) brolocizumab – aflibercept
Variation de la MAVC par rapport à l'inclusion (mesurée par le score ETDRS) – Moyenne des moindres carrés (SE)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (-2,9 ; 0,3) p < 0,001 ^a	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (-0,6 ; 3,1) p < 0,001 ^a
	40-52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (-3,0 ; 0,0) p < 0,001 ^a	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (-0,9 ; 2,6) p < 0,001 ^a
Gain d'au moins 15 lettres de la MAVC par rapport à l'inclusion ou MAVC >84 lettres (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (-13,3 ; 5,9)	46,8	37,2	9,6 (-0,4 ; 20,2)

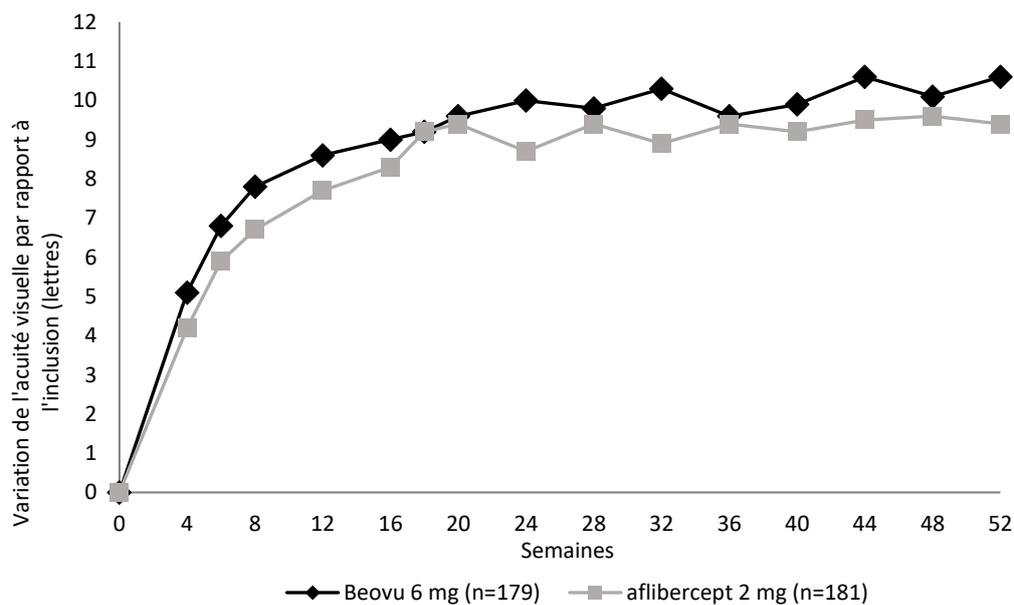
MAVC: meilleure acuité visuelle corrigée ; les évaluations de la MAVC après le démarrage d'un traitement alternatif de l'OMD dans l'œil à l'étude ont été censurées et remplacées par la dernière valeur avant le démarrage de ce traitement alternatif.
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study
SE: écart type
^{a)} la p-value correspond à l'hypothèse de non-infériorité avec une marge de non-infériorité de 4,0 lettres.

Figure 2 Variation moyenne de l'acuité visuelle à la semaine 52 par rapport à l'inclusion dans les études KESTREL et KITE

KESTREL



KITE



Dans les études KESTREL et KITE, les gains d'acuité visuelle à la semaine 52 ont été atteints avec respectivement 55% et 50% des patients traités par Beovu toutes les 12 semaines. Lors du premier intervalle de 12 semaines, parmi les patients pouvant être maintenus dans un régime d'administration toutes les 12 semaines, respectivement 88% et 95% ont été maintenus à cet intervalle de 12 semaines à la semaine 52.

Les effets du traitement dans les sous-groupes évalués (tels que l'âge, le sexe, l'HbA1c initiale, l'acuité visuelle initiale, l'épaisseur centrale de la rétine initiale, le type de lésion d'OMD, la durée de l'OMD depuis le diagnostic, la présence de fluide rétinien) dans chaque étude étaient généralement cohérents avec les résultats obtenus sur l'ensemble des populations.

L'activité de la maladie était évaluée selon la variation de l'acuité visuelle et/ou les critères anatomiques, incluant l'ECR et/ou la présence de fluides FIR/FSR. L'activité de la maladie était évaluée tout au long des études.

Le score de sévérité de la rétinopathie diabétique (DRSS) a été évalué dans les études KESTREL et KITE. A l'inclusion, 98,1% des patients KESTREL et KITE avaient des scores DRSS quantifiables. Sur la base de l'analyse groupée, Beovu a montré une non-infériorité par rapport à aflibercept 2 mg sur la proportion de sujets présentant une amélioration d'au moins 2 stades du score DRSS à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, avec une marge de non-infériorité de 10%. Les proportions estimées étaient de 28,9% et 24,9% pour Beovu et aflibercept 2 mg respectivement, avec une différence entre les traitements de 4,0% (IC 95%: [-0,6 ; 8,6]).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Beovu dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la DMLA néovasculaire et l'OMD (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Beovu est administré directement dans le vitré pour exercer son action locale dans l'œil.

Absorption et distribution

Après une administration intravitréenne de 6 mg de brolucizumab par œil à des patients atteints de DMLA néovasculaire, la moyenne géométrique de la C_{max} de brolucizumab libre dans le plasma était de 49,0 ng/ml (intervalle : 8,97 à 548 ng/ml) et était atteinte en 1 jour.

Biotransformation et élimination

Brolucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal et aucune étude sur le métabolisme n'a été conduite. De par sa nature de fragment d'anticorps à simple chaîne, le brolucizumab libre devrait être éliminé tant en se liant au VEGF endogène libre, que par élimination rénale passive et par catabolisme protéolytique.

Après les injections intravitréennes, le brolucizumab était éliminé avec une demi-vie systémique apparente de 4,4 jours. Les concentrations étaient généralement proches ou inférieures à la limite de détection (< 0,5 ng/ml) environ 4 semaines après l'administration chez la plupart des patients (< 0,5 ng/ml). Brolucizumab ne s'est pas accumulé dans le sérum lors de l'administration intravitréenne toutes les 4 semaines.

Populations particulières

Personnes âgées

Dans une étude menée sur 22 patients âgés de 65 à 74 ans, 18 patients âgés de 75 à 84 ans et 3 patients âgés de plus de 85 ans, après injection intravitréenne, aucune différence significative de pharmacocinétique systémique n'a été observée.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique systémique du brolocizumab a été évaluée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire présentant une fonction rénale normale (≥ 90 ml/min [n=21]), et présentant une insuffisance rénale légère (60 à < 90 ml/min [n=22]) ou modérée (30 à < 60 ml/min [n=7]). Bien que la clairance systémique moyenne chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée était généralement numériquement inférieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale, aucun impact significatif issu de l'insuffisance rénale légère à modérée n'a été observé sur l'exposition systémique générale de brolocizumab. Aucun patient présentant une insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min) n'a été étudié.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer le brolocizumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas attendu qu'une insuffisance hépatique légère à sévère ait un impact sur l'exposition systémique générale au brolocizumab, car le métabolisme a lieu par protéolyse et ne dépend pas de la fonction hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été conduite sur le potentiel de carcinogénicité ou de mutagénicité du brolocizumab.

Chez des singes cynomolgus gravides, brolocizumab a été administré une fois toutes les 4 semaines par injection intravitréenne à des doses entraînant des expositions systémiques maximales 6 fois plus élevées que celles observées chez l'homme à la dose maximale recommandée (sur la base de la C_{max} sérique). Aucun impact sur le développement embryofœtal, sur la gestation ou la mise bas, sur la survie, la croissance ou le développement postnatal de la progéniture n'a été observé. Néanmoins, compte-tenu de son effet pharmacologique, brolocizumab doit être considéré comme potentiellement tératogène et embryofœtotoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Sucrose
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie : 2 ans
Flacon : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Seringue préremplie

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son emballage fermé dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.

Avant l'utilisation, l'emballage scellé pourra être conservé à température ambiante (en dessous de 25°C) pendant une durée maximale de 24 heures.

Flacon

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Avant l'utilisation, le flacon non ouvert pourra être conservé à température ambiante (en dessous de 25°C) pendant une durée maximale de 24 heures.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie

0,165 ml de solution stérile dans une seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston en caoutchouc bromobutyl et d'un capuchon de la seringue consistant en un capuchon blanc, rigide, scellé, inviolable avec une extrémité en caoutchouc bromobutyl grise incluant un adaptateur Luer Lock. La seringue préremplie comprend la tige du piston et la collerette et est conditionnée dans un emballage scellé.

Boîte de 1 seringue préremplie.

Flacon

0,230 ml de solution stérile dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc scellé avec un capuchon en aluminium muni d'un disque amovible en plastique violet.

Boîte de 1 flacon et 1 aiguille-filtre émoussée (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seringue préremplie

La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 6 mg. La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,165 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose noir de la seringue (équivalent à 0,05 ml, soit 6 mg de brolocizumab).

La solution doit être inspectée visuellement au moment de sa sortie du réfrigérateur et avant administration. Si des particules ou un trouble sont visibles, la seringue préremplie ne doit pas être utilisée et une procédure appropriée de remplacement doit être suivie.

La seringue préremplie est stérile et à usage unique seulement. Ne pas utiliser si l'emballage ou la seringue préremplie sont endommagés ou si la date de péremption est dépassée. Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice d'utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Flacon

Le flacon contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 6 mg. La totalité du volume extractible du flacon (0,23 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total du flacon peut entraîner un surdosage. La dose à injecter doit être ajustée au repère 0,05 ml, soit 6 mg de brolucizumab.

La solution doit être inspectée visuellement au moment de sa sortie du réfrigérateur et avant administration. Si des particules ou un trouble sont visibles, le flacon ne doit pas être utilisé, et une procédure appropriée de remplacement doit être suivie.

Le contenu du flacon et l'aiguille-filtre sont stériles et à usage unique seulement. Ne pas utiliser si l'emballage, le flacon et/ou l'aiguille-filtre sont endommagés ou si la date de péremption est dépassée. Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice d'utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1417/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

13 février 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>